

DISFUNCIÓ MIOCÀRDICA EN LA SÈPSIA GREU I EL XOC SÈPTIC VALORADA PER ECOCARDIOGRAFIA TRANSTORÀCICA.

Treball d'investigació del programa de Doctorat de Medicina Interna de la Universitat Autònoma de Barcelona.

Any 2012, convocatòria de Setembre.

**Presentat per Cristina Murcia Gubianas.
Metge Especialista en Medicina Intensiva.**

Director del treball: Dr Jordi Vallès.

Co- director del treball: Dr Josep Maria Sirvent.

Col.laboradora especialista en Ecocardiografia en Medicina Intensiva:
Dra Ana Ochagavía.

Paraules clau:

disfunció miocàrdica, ecocardiografia, sèpsia.

Palabras clave:

disfunción miocárdica, ecocardiografía, sepsis.

RESUM:

Tot i que el xoc sèptic es caracteritza a nivell hemodinàmic, majoritàriament, per índex cardíac elevat i resistències vasculars sistèmiques baixes, és clara i definida la presència, de vegades, d'un patró hipodinàmic, amb índex cardíac baix, que caracteritza la depressió miocàrdica. S'han postulat contradictòries hipòtesis sobre la freqüència d'aquesta i sobre l'impacte que té en el pronòstic dels pacients sèptics.

L'objectiu del nostre estudi és, doncs, conèixer la incidència i la implicació pronòstica de la disfunció miocàrdica en la sèpsia en la nostra població mitjançant paràmetres obtinguts per ecocardiografia transtoràcica. Alguns d'ells són els clàssicament emprats com la fracció d'ejecció (FE)... Però, a més, el nostre projecte avalua la utilitat d'altres paràmetres com la ona S per al diagnòstic i valoració pronòstica.

RESUMEN:

Aunque el shock séptico se caracteriza a nivel hemodinámico, mayoritariamente, por índice cardíaco elevado y resistencias vasculares sistémicas bajas, es clara y definida la presencia, a veces, de un patrón hipodinámico, con índice cardíaco bajo, que caracteriza la depresión miocárdica. Se han postulado contradictorias hipótesis sobre la frecuencia de ésta y también el impacto que tiene en el pronóstico de los pacientes sépticos.

El objetivo de nuestro estudio es, por tanto, conocer la incidencia y la implicación pronóstica de la disfunción miocárdica en la sepsis en nuestra población mediante parámetros obtenidos por ecocardiografía transtorácica. Algunos de ellos son los clásicamente utilizados como la fracción de eyección (FE)... Pero, además, nuestro proyecto evalúa la utilidad de otros parámetros como la onda S para el diagnóstico y valoración pronóstica.

ÍNDEX:

- 1- Revisió bibliogràfica/ Introducció
- 2- Hipòtesi
- 3- Objectius
- 4- Material i mètode
- 5- Resultats
- 6- Discussió
- 7- Conclusions
- 8- Bibliografia

1- REVISIÓ BIBLIOGRÀFICA/ INTRODUCCIÓ.

1- HISTÒRIA.

El concepte de disfunció miocàrdica en la sèpsia es va descriure per primera vegada l'any 1984 per *Parker et al*¹ mitjançant angiografia. En una sèrie de 20 pacients, va reportar una incidència d'un 65% de disfunció sistòlica de ventricle esquerre (VE), definida per fracció d'ejecció (FE) <45%. Més endavant, l'any 1990, *Jardin et al*², descrigué troballes similars.

Fins llavors, la disfunció miocàrdica en aquesta patologia havia estat infraestimada, degut a la manca d'eines adequades que la poguessin detectar i d'una definició universalment acceptada.

Arran d'aquests articles mencionats, i amb la introducció de la ecocardiografia en la Unitat de Medicina Intensiva, va créixer l'interès per conèixer la incidència, característiques i impacte en la morbidimortalitat d'aquesta disfunció en els pacients sèptics.

Els resultats obtinguts dels múltiples estudis realitzats fins a l'actualitat, mostren una característica comuna que és la reversibilitat del quadre. Tot i així, tan la incidència com el pronòstic dels pacients sèptics que presenten disfunció miocàrdica és encara avui en dia una qüestió debatuda.

2- DEFINICIÓ DE DISFUNCIO MIOCÀRDICA. MECANISMES I PATOGENÈSI.

Encara que, com ja hem esmentat, no s'ha establert una definició universalment acceptada de disfunció miocàrdica, les principals característiques d'aquesta són:

- ❖ FE <45%.
- ❖ Resposta cardíaca anòmala a l'aport de volum i estimulació catecolaminèrgica.
- ❖ Dilatació ventricular.
- ❖ Alteració diastòlica.
- ❖ LVSWI (left ventricular stroke work index) disminuït.

Un cop feta una revisió bibliogràfica extensa^{3 4 5 6 7 8 9 10 11 12}, els mecanismes que s'han postulat com a probables responsables de la patogènia d'aquesta miocardiopatia són:

1- Substàncies inflamatores:

S'han descrit algunes substàncies com les citoquines (TNF-alfa, IL-1-beta, IL-6...) que serien alliberades per l'activació de cèl.lules immunes després

del contacte amb components bacterians, i que provocarien de forma directa la depressió de la funció miocàrdica. Són els clàssicament anomenats Factors Depressors del Miocardi.

Per altra banda, també cal nombrar l'òxid nítric, que, produït per les cèl·lules miocàrdiques, i, a través de varis mecanismes, provocaria un doble efecte inductor/ protector de la depressió miocàrdica. Inductor per l'efecte vasodilatador sobre el to vascular (tant sistèmic com coronari), depressor de la respiració mitocondrial i alliberador de citokines proinflamàtores. En canvi, l'efecte protector vindria definit per l'increment de la compliança ventricular, per tractar-se d'un *trigger* de la biogènesi mitocondrial i finalment també per comportar-se com a magatzem de radicals lliures.

2- Disfunció contràctil:

La sèpsia provoca una disrupció a diferents nivells de la cascada de senyal adrenèrgica (per nivells elevats de catecolamines en sang). També s'observa trencament parcial de miofilaments i disminució de la sensibilitat al calci. Tots aquests factors alteren la contractilitat miocàrdica.

3- Canvis circulatoris i de la microvasculatura:

La sèpsia greu i el xoc sèptic es caracteritzen per alteracions cardiovasculars que freqüentment es relacionen amb deplecció de volum i vasodilatació. Conseqüentment disminueix el gast cardíac, el que provoca un desbalanç entre la demanda i l'aport d'oxigen en múltiples òrgans que sovint reverteix amb ressuscitació amb fluids.

També s'ha descrit l'edema miocàrdic secundari a la pròpia inflamació del procés sèptic, que provocaria debilitat vascular i secundàriament alteració de la compliança i funció cardíaca.

A més, la funció ventricular també es veuria influenciada per canvis en la post-càrrega. Per tant, la hipertensió pulmonar empitjoraria la funció de ventricle dret i de retruc la del ventricle esquerre.

Finalment, tot i que el fluxe sanguini coronari a nivell macrovascular està augmentat, es debat sobre l'existència d'una possible activació de cèl·lules endotelials dels vasos de la microcirculació produint òxid nítric, endotelina i prostaglandines amb efecte paracrí sobre els propis miocits.

4- Disregulació autonòmica:

Alguns autors han argumentat una possible fallida autonòmica en relació a apoptosi de centres autonòmics cardiovasculars.

La taquicàrdia, com a resposta a la febre, hipovolèmia i estimulació adrenèrgica, té diferents efectes sobre el cor, provocant restricció de l'ompliment diastòlic ventricular, augment de requeriments d'oxigen i, potencialment fins i tot, miocardiopatia induïda per taquicàrdia.

5- Canvis metabòlics:

S'ha postulat l'acúmul de diferents substàncies intracardiomiòcits (lípid, glicogen...) en pacients amb xoc sèptic que no van sobreviure respecte els que sí ho van fer.

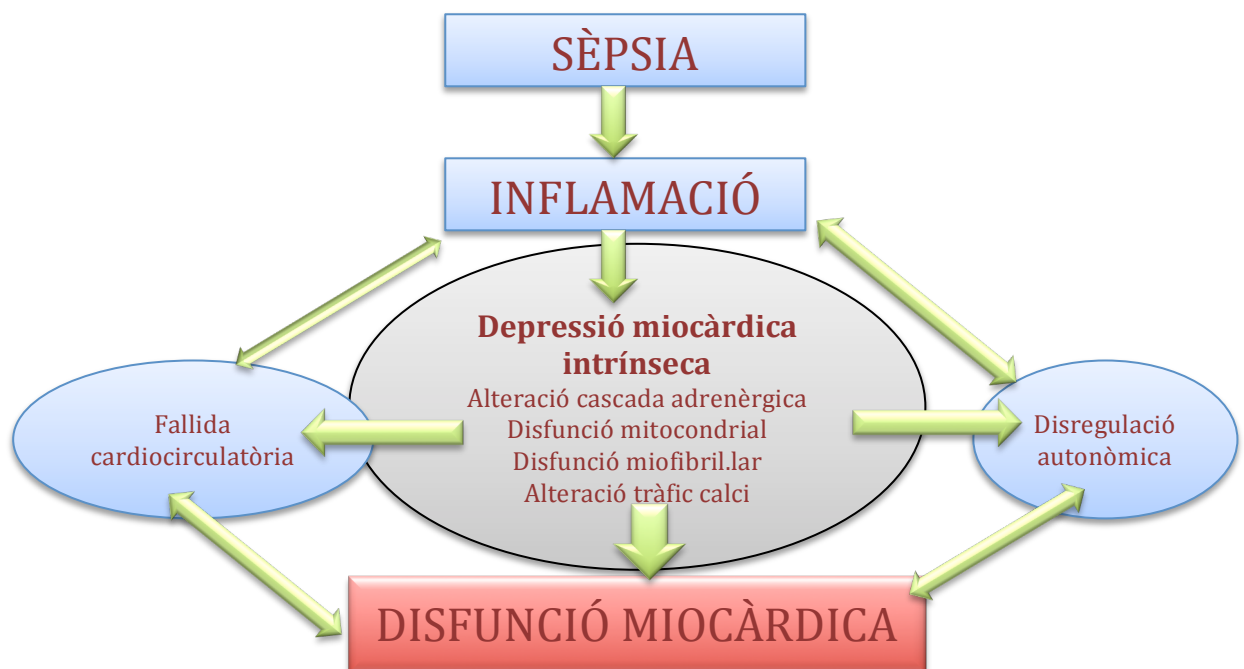
A més, i ja més conegut en la pràctica clínica habitual, la hiperlactacidèmia també jugaria un paper determinant en les fases inicials del xoc sèptic. És lògic, doncs, que si >90% del consum d'oxigen del cos és utilitzat per la mitocondria, aquesta tindrà un paper bàsic en la patogènesi de la disfunció orgànica secundària a sèpsia.

6- Disfunció mitocondrial:

Varis estudis, sobretot realitzat en animals, han confirmat la presència de dany estructural mitocondrial durant la sèpsia.

7- Mort cel.lular:

Sembla confirmar-se la pràcticament inexistència de mort cel.lular de cardiomiocits en la sèpsia, essent completament insuficient per causar la depressió observada.



3- VALORACIÓ DE LA DISFUNCIÓ MIOCÀRDICA MITJANÇANT ECOCARDIOGRAFIA TRANSTORÀCICA.

L'ecocardiografia a peu de llit ha esdevingut una eina indispensable en el maneig dels pacients crítics. Aquesta tècnica permet una ràpida, acurada i precisa avaluació de l'estat hemodinàmic i de la funció cardíaca.

Una de les avantatges de l'ecocardiografia és que es tracta d'una tècnica no invasiva, segura, a peu de llit i senzilla d'aplicar si es té un aprenentatge bàsic. A més, amb els darrers avenços tècnics realitzats, es pot afirmar que s'ha millorat l'utilitat de l'ecocardiografia transtoràcica, que estava més aviat limitada en pacients amb posició decúbit supí, sota ventilació mecànica i/o amb presència de drenatges toràcics.

Les principals característiques de la disfunció miocàrdica en la sèpsia són la reversibilitat i l'agudesa del quadre.

La incidència de la disfunció miocàrdica en la sèpsia és, en canvi, molt variable segons estudis. Un dels arguments d'aquesta gran variabilitat i que explicaria fàcilment les mencionades diferències, és que la post-càrrega del VE juga un paper crucial en l'avaluació de la funció cardíaca. A més, és important determinar en quin moment es realitza la valoració de la funció cardíaca i garantir una correcta ressuscitació del pacient quan aquesta es realitzi (correcta volèmia).

El paràmetre ecocardiogràfic clàssic emprat per la valoració de la funció cardíaca és la fracció d'ejecció (FE%), però no es considera un estimador pur de contractilitat ja que es troba influenciat per la pre i post-càrrega. Això ens justificaria l'elevada variabilitat d'incidència de disfunció miocàrdica avaluada per FE ja que, segons l'estat de volèmia dels pacients estudiats, variarien els valors de FE obtinguts. És per aquest motiu que un dels objectius del nostre estudi és valorar la incidència de la disfunció miocàrdica, a part de amb la FE, a través d'altres paràmetres com seria la ona S extreta del Doppler tissular mitral. Des de l'experiència en Cardiologia amb la ona S¹⁶, s'ha hipotetitzat sobre l'interés d'aquest nou paràmetre en l'avaluació de la funció sistòlica del VE amb l'avantatge de no trobar-se influenciat per la pre i postcàrrega.

Un altre motiu pel qual la incidència és molt variable d'uns estudis a uns altres, és la manca d'una definició universalment acceptada de disfunció miocàrdica, com ja hem mencionat prèviament.

Els primers estudis sobre incidència de disfunció miocàrdica en la sèpsia van ser realitzats per *Parker et al* l'any 1984¹, la qual a través de tècniques invasives isotòpiques (angiografia radionuclear), va obtenir una elevada freqüència de disfunció en la cohort analitzada (65%). Posteriorment, i a través de tècniques no invasives (ecocardiografia

transtoràtica) o mínimament invasives (ecocardiografia transesofàgica, catèter de Swan Ganz), molts d'altres estudis mostraren dades molt variables en les incidències obtingudes, raonant en part aquesta variabilitat segons el moment de l'exploració en relació a l'estat de volèmia. Enumerant els estudis més destacables al respecte, cal mencionar per exemple els realitzats per *Vieillard-Baron et al* l'any 2008 ²⁴ en el qual a través d'ecocardiografia transesofàgica (ETE) trobaren una FE disminuïda en el 60% dels pacients. *Etchecopar et al*, mitjançant ETE també, l'any 2007 ²⁹, trobaren una incidència de disfunció sistòlica avaluada per FE del 46%. En l'altre extrem, tindríem per exemple, els estudis realitzats pel mateix *Vieillard Baron* ²⁵ uns anys abans (2003) i a través de ETE resultant amb índex cardíac baix tan sols un 35% dels pacients estudiats. Finalment, i encara amb menor freqüència (18%), el mateix *Vieillard Baron* l'any 2001²⁸, creava encara més dubtes i interès en la incidència real d'aquesta miocardiopatia.

Table 2 Incidence of LV systolic dysfunction in septic shock according to the time of evaluation

	Time of study/admission	Incidence of LV systolic dysfunction
Parker et al. [1] <i>PAC + radionuclide cineangiography</i>	Day 1	65%
Jardin et al. [2] <i>TTE</i>	0-6 hours	29%
Vieillard-Baron et al. [20] <i>TEE</i>	0-6 hours	18%
Vieillard-Baron et al. [25] <i>TEE</i>	Day 1, 2, 3	60%
Bouhemad et al. [16] <i>TEE</i>	?	20%
Etchecopar-Chevreuil et al. [22] <i>TEE</i>	12 hours	46%

PAC, pulmonary artery catheter; TTE, transthoracic echocardiography; TEE, transesophageal echocardiography.

Per altra banda, una de les constants citades en la gran majoria d'articles sobre miocardiopatia en la sèpsia és la presència de dilatació del ventricle esquerre com a mecanisme adaptatiu. *Parker et al* ¹ trobà dilatació ventricular en el 100% dels pacients estudiats. Tot i així, i en estudis posteriors, mai s'ha confirmat l'existència d'aquesta i s'ha atribuït a errors tècnics en relació al catèter d'artèria pulmonar emprat en l'estudi de *Parker*. Tan sols s'ha suggerit un lleu increment del tamany ventricular en els pacients amb disfunció ventricular comparat amb els que presentaven funció contràctil conservada ^{29, 30, 31}.

Finalment, l'altre tema de debat i dubte és el pronòstic dels pacients sèptics amb disfunció miocàrdica.

En l'estudi prínceps de *Parker* ¹ es conclou que els pacients que presentaven FE baixa, sobreviuen més. 10 dels 13 pacients que van sobreviure tenien FE < 40% però en cap dels no supervivents es va trobar disfunció. *Jardin et al*, l'any 1999 ²⁷, també va trobar que els supervivents presentaven menor FE que els no-supervivents.

En canvi, per exemple, en l'estudi realitzat per *Vieillard Baron* l'any 2001 ²⁸, conclogué una major mortalitat (del 43%) en el perfil hipoquinètic que en el normoquinètic (mortalitat del 24%).

Estudis més recents afegeixen dades analítiques marcadors de dany miocàrdic com la troponina ³⁰ o el BNP ¹³ i suggereixen que l'elevació d'aquestes substàncies sumades a la presència de hipoquinèsia, tindrien major mortalitat i pitjor pronòstic.

És per aquest motiu, la incertesa de com la miocardiopatia sèptica influeix en la morbimortalitat, que ens plantegem realitzar un estudi en la nostra població.

Abans, però, cal realitzar un anàlisi exhaustiu de quins valors ecocardiogràfics s'han decidit per definir la disfunció miocàrdica tan sistòlica com diastòlica de VE, així com la disfunció del ventricle dret.

DISFUNCIO MIOCÀRDICA SISTÒLICA DE VE:

És clar que l'avaluació de la funció sistòlica del VE és un dels punts claus en els pacients amb inestabilitat hemodinàmica. La funció sistòlica del VE depèn de la precàrrega, post-càrrega, contractilitat i freqüència cardíaca. La funció global del VE inclou la determinació de la FE, fracció d'escurçament i el gast cardíac, entre d'altres.

Existeixen doncs, diferents paràmetres ecocardiogràfics per valorar la disfunció miocàrdica sistòlica.

Els que hem escollit en el nostre estudi són ¹⁴:

1) Fracció d'ejecció:

Aquest valor es calcula mitjançant ecocardiografia transtoràcica a través de diferents fórmules. La més aplicada és la fórmula de *Simpson*, que s'adquireix en pla apical, tant en 2 com en 4 càmeres (més freqüentment el de 4). Es calcula el volum sistòlic de VE (VSVE) i el telediastòlic (VTDVE) i s'aplica la següent fórmula:

$$<FE (\%): VTDVE - VSVE / VTDVE>$$

En la gran majoria d'aparells ecocardiogràfics, al mesurar els volums mencionats, ja s'obté de forma directa el valor de la FE.

Altres tècniques de recollida de FE (%) són la *Teikhoff*, realitzada en 2D combinada amb mode-M.

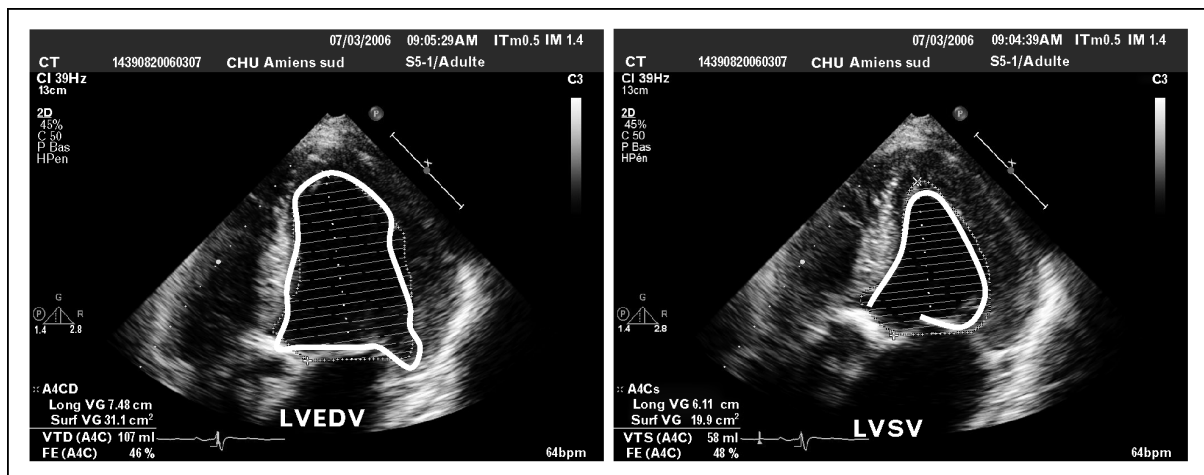
Està validat també l'anàlisi visual (valoració en 2-D) de la funció contràctil del pacient per clínics experimentats. Habitualment s'usen intervals de 5-10%.

El valor normal de FE és entre 55 i 75%.

En la gran majoria d'estudis el punt de tall per definir disminució de FE és 45%, que és el que hem aplicat en el nostre estudi.

La FE, com ja hem dit, no és un estimador pur de contractilitat ja que es veu influenciat per la post-càrrega.

Figure 3 Measurement of ejection fraction



LVEDV, left-ventricular end-diastolic volume; LVSV, left-ventricular systolic volume.

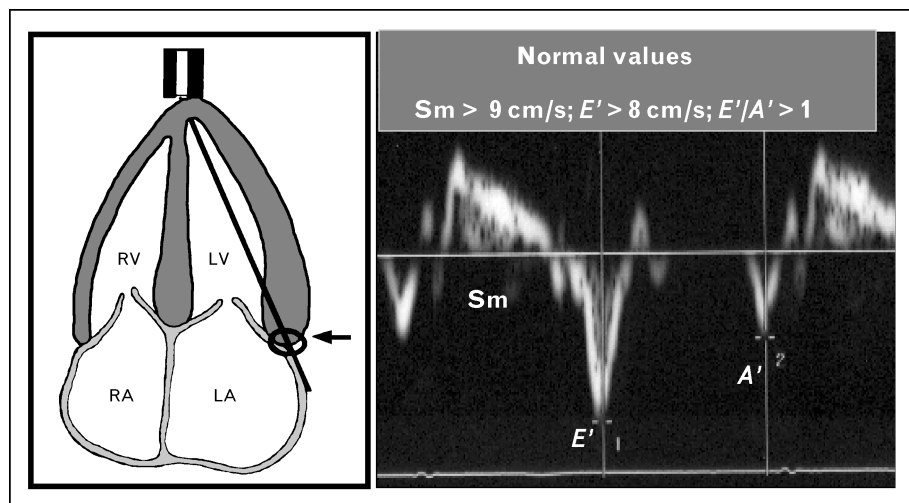
2) Doppler tissular mitral- Ona S:

El Doppler tissular és un mètode de més recent introducció a la pràctica clínica ¹⁵ amb la qual es processen senyals Doppler que reflecteixen els ultrasons originats dins el propi teixit miocàrdic. Es realitza en pla apical quatre càmeres a nivell de la base lateral del VE.

La velocitat sistòlica miocàrdica, anomenada ona S, es considera normal > 9 cm/seg. Diferents valors s'han proposat per a definir alteració de disfunció contràctil del VE, però el punt de tall més freqüentment utilitzat és < 7,5 cm/seg, que és el que hem aplicat ¹⁶.

Figure 7 Tissue Doppler imaging at the level of the mitral annulus

E' , early diastolic mitral annulus movement; A' , late diastolic mitral annulus movement; Sm , systolic myocardial velocity; LA, left atrium; LV, left ventricle; RA, right atrium; RV, right ventricle.



DISFUNCIÓ MIOCÀRDICA DIASTÒLICA DE VE: ¹⁷

La disfunció diastòlica del VE també pot ser avaluada per ecocardiografia transtoràcica a través de varis paràmetres:

1) Fluxe mitral mitjançant Doppler pulsat:

A través del Doppler pulsat a nivell de fluxe mitral realitzat en pla apical de 4 càmeres, es recullen una sèrie de paràmetres (ones E, A i TDE) ¹⁶. Les ones E i A expressen velocitats instantànies del fluxe sanguini. La velocitat d'ona E mitral reflexa el gradient de pressió entre l'aurícula i el ventricle esquerres durant la sístole precoç i la ona A representa el gradient de pressió entre l'aurícula i el ventricle esquerres durant la diàstole tardana.

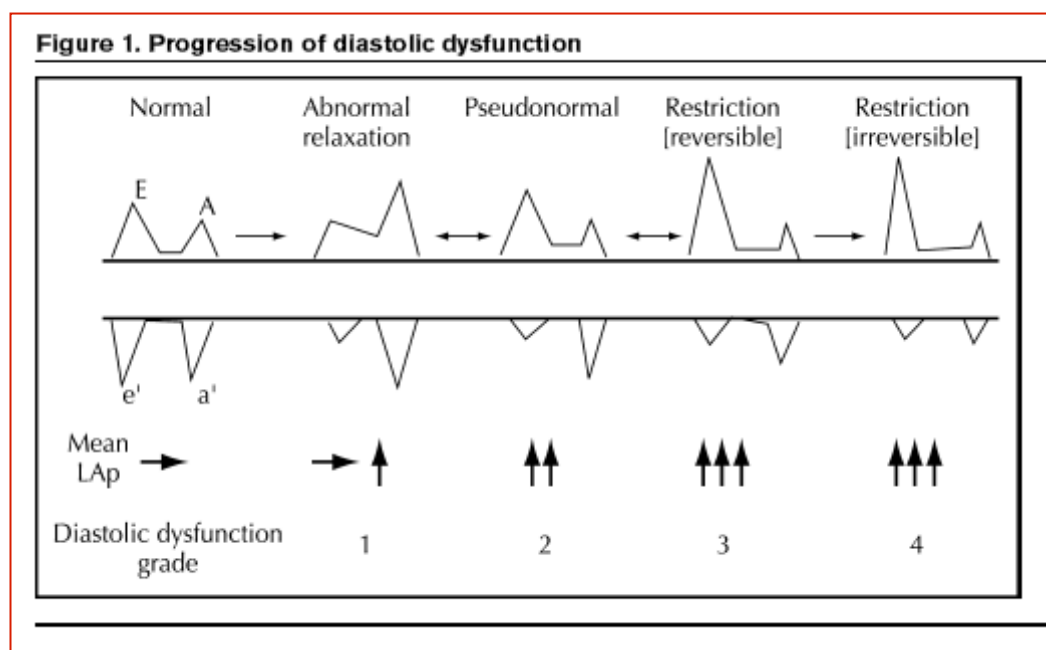
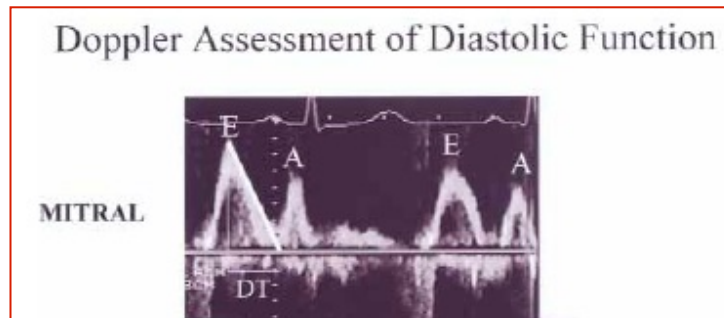
El temps de deceleració de la ona E (TDE), per altra banda, expressa en milisegons el temps que triga el VE en relaxar-se durant la sístole precoç.

El principal inconvenient d'aquesta mesura de forma global és la dependència a precàrrega dels valors obtinguts, ja que tan l'edat avançada com en presència de patologia cardíaca restrictiva i/o hipertròfica, la PAE augmenta secundàriament a la reducció de la compliança del VE i això emmascara el patró ecocardiogràfic obtingut ¹⁴. Per altra banda, la presència de fibrilació auricular invalida els valors obtinguts (contracció auricular inefectiva). És per aquests motius que, tot i que l'anàlisi de fluxe mitral és important per a l'avaluació de la funció diastòlica, no pot ésser valorada de forma aïllada amb els valors obtinguts. De fet, sempre s'utilitzen altres mesures i paràmetres complementaris com el Doppler Tissular (veure més endavant).

Amb els valors registrats, definim una sèrie de patrons en base als quals podem classificar en graus la disfunció diastòlica.

Classificació de disfunció diastòlica:

- **Grau I:** Alteració de la relaxació: Definit per relació E/A < 0,8 i TDE >200.
- **Grau II:** Patró pseudonormal: Relació E/A entre 0,8 i 2 amb TDE >160
- **Grau III:** Patró restrictiu: Relació E/A >2 i TDE <160.



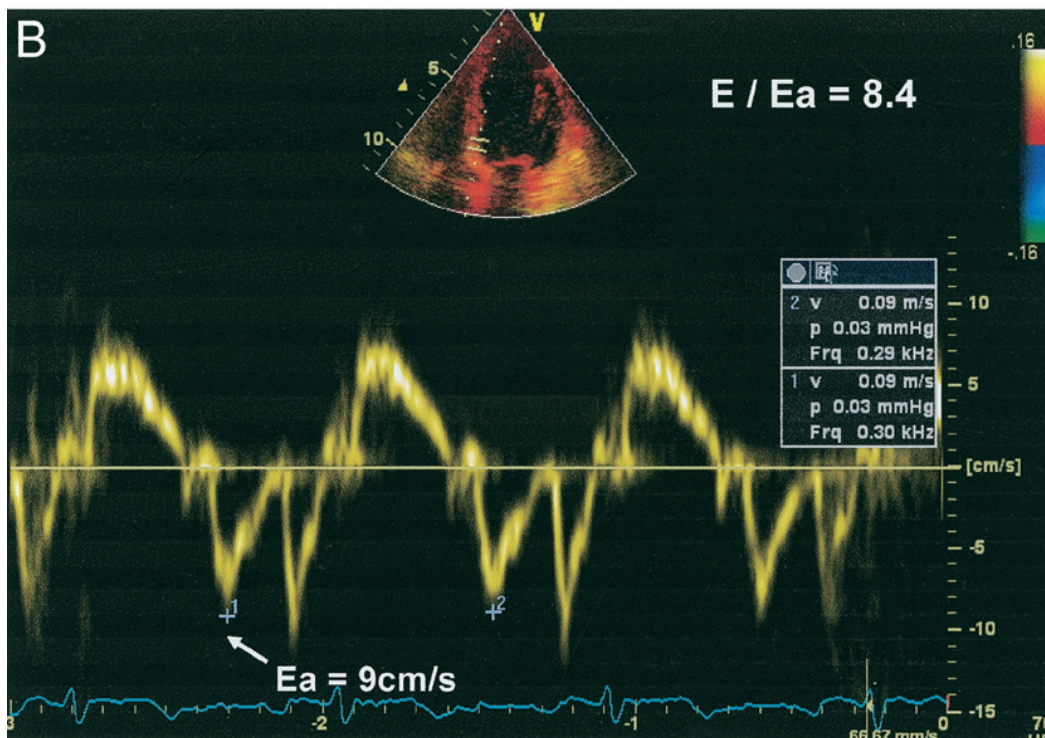
2) Doppler tissular mitral- Ona E' :

Des de mitjans dels anys 90, diversos estudis han analitzat a través del Doppler tissular la disfunció diastòlica del VE ^{18 19 20 21}. La ona E' obtinguda utilitzant Doppler tissular correspon a la velocitat pic a nivell mitral en la fase més precoç de la diàstole i se la considera un paràmetre relativament

independent de pre i post-càrrega, resultant alterada en tot tipus de disfunció diastòlica²².

Aquesta modalitat ecocardiogràfica, doncs, ha guanyat terreny en els darrers anys per sobre de la clàssica valoració amb Doppler pulsat de fluxe mitral.

La disfunció diastòlica de VE valorada per Doppler tissular mitral es defineix habitualment amb valors de ona E' < 10 cm/seg i es recomana adquirir-la en la porció lateral del VE a nivell de l'anell mitral²⁰.



DISFUNCIÓ DE VENTRICLE DRET²³

1) TAPSE

El moviment durant la sístole de la base de la paret lliure del ventricle dret (VD) ens dóna una de les millors visions de mobilitat d'aquest. El TAPSE (*tricuspid annular plane systolic excursion*) és un mètode per a mesurar la distància de l'excursió sistòlica del segment anular del VD a través d'un pla longitudinal, des d'un pla apical 4 càmeres estàndar. Aquest valor s'ha inferit com el millor predictor de funció sistòlica de VD. S'adquireix en Mode M a través de l'anell tricuspídi i medint l'altura màxima obtinguda (corresponent al pic sistòlic). Els inconvenients d'aquest valor són que assumim el desplaçament d'un sol segment com a representatiu de tot el VD. A més, podria tractar-se d'un valor precàrrega-dependent.

El valor de tall que defineix la disfunció de VD és $\text{TAPSE} < 1,5 \text{ cm}$.

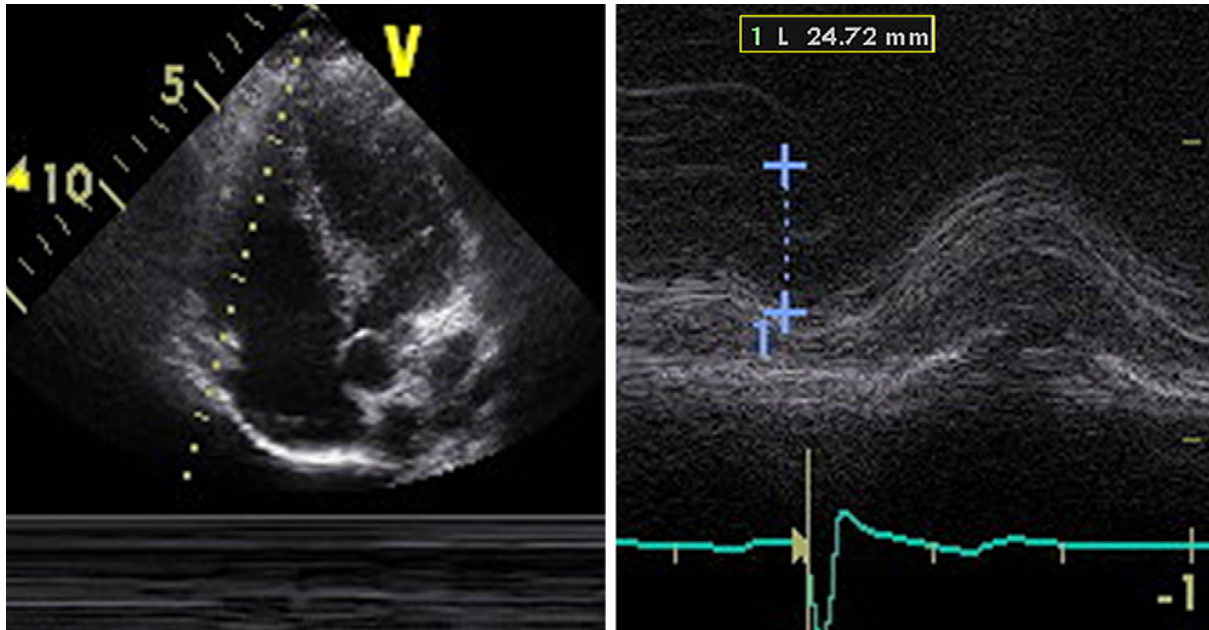


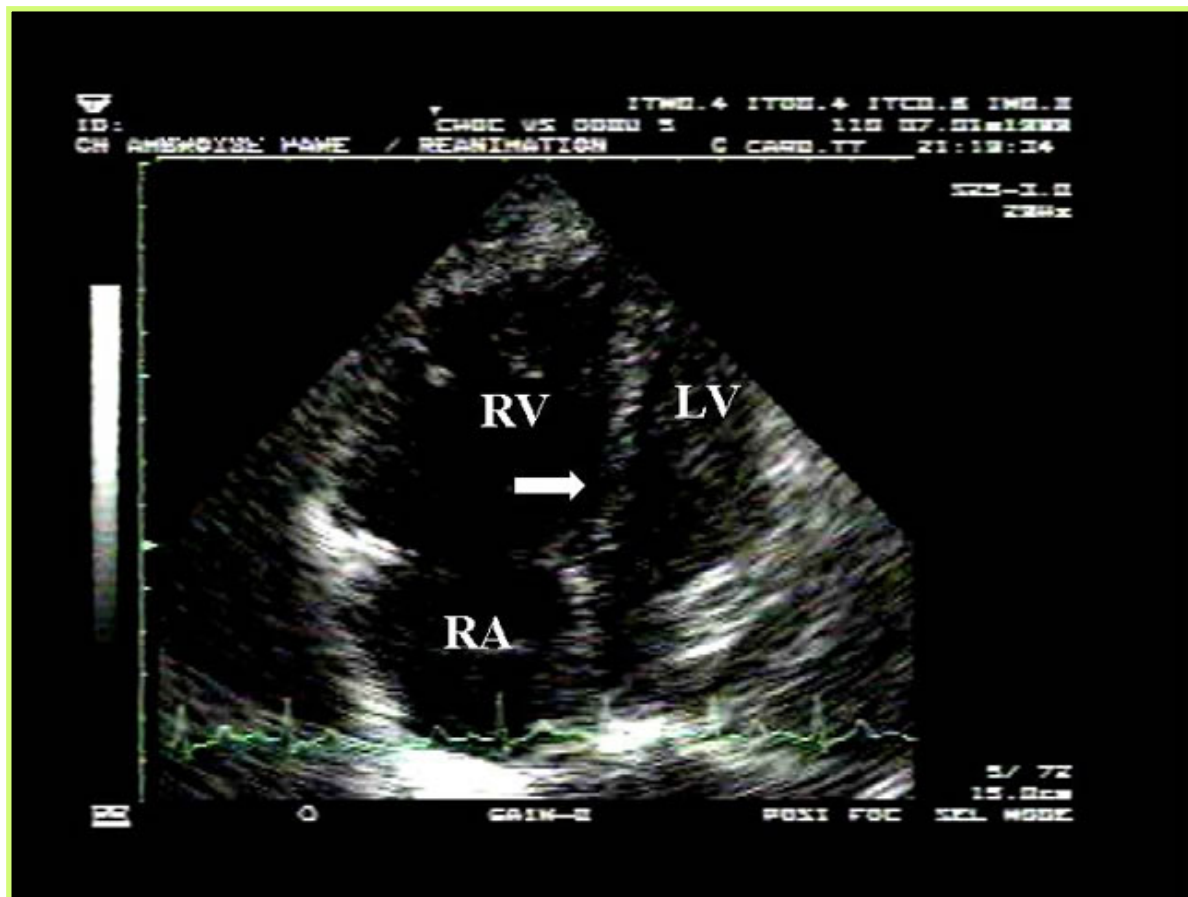
Figure 17 Measurement of tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE).

- Altres criteris de disfunció del ventricle dret.

a) Hipoquinèsia global en 2D amb presència de cavitats dretes dilatades.

El VD en primer lloc es valora anatòmicament per 2D, observant la motilitat global “*de visu*”. En segon lloc es mesuren de forma simultània i en telediàstole (pla apical 4 càmeres) els diàmetres màxims del VD i el VE. Segons els valors obtinguts es determina:

- Relació $\text{VD} < \text{VE}$ normal.
- Relació $\text{VD/VE} > 0,6$: Dilatació de cavitats dretes.



b) Presència de disquinèsia septal amb cor pulmonale.

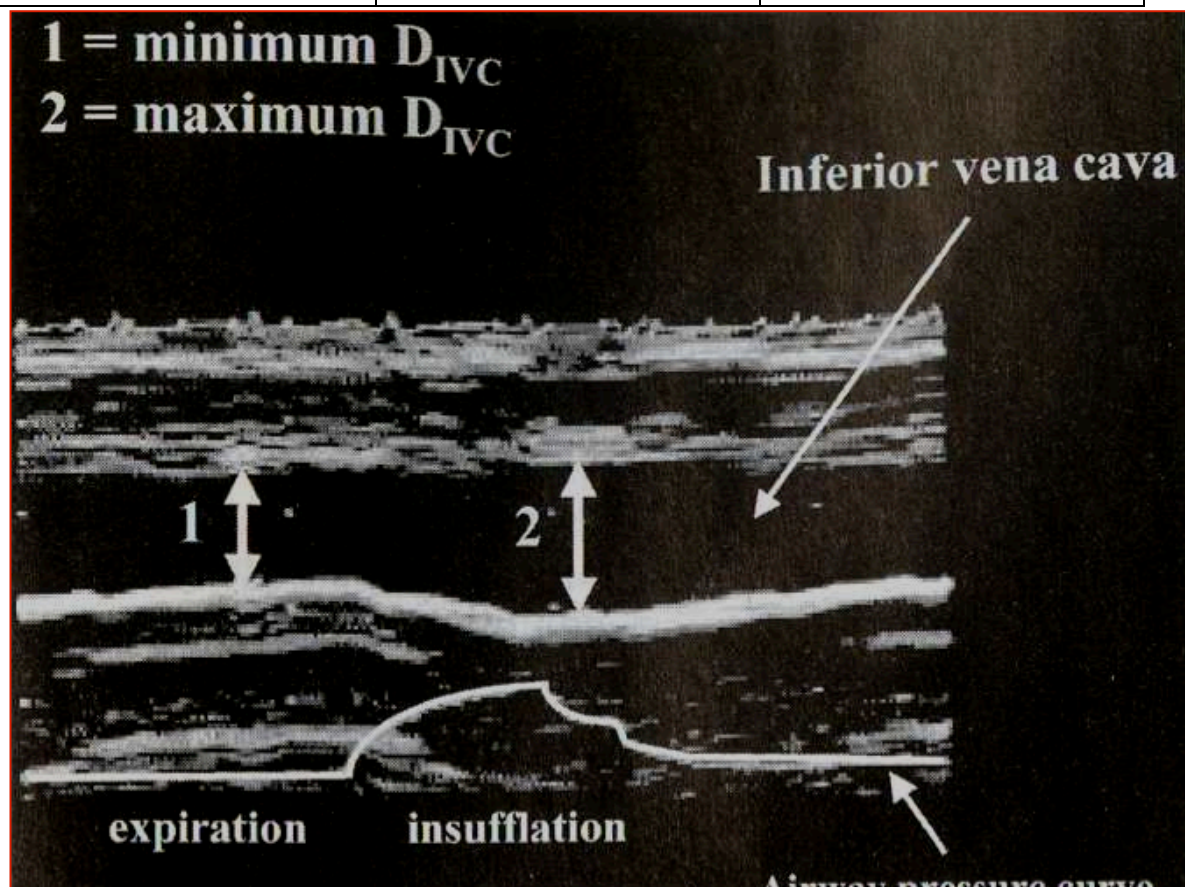
Un altre criteri per definir alteració de VD és l'alteració de la dinàmica septal. Aquesta es valora observant el moviment del septe (interdependència ventricular) en qualsevol dels plans ecocardiogràfics, especialment en el paraesternal curt a nivell de ventricles. Per definir però aquesta disquinèsia septal com a marcadora de disfunció de VD s'ha d'acompanyar de dilatació de cavitats dretes (ja mencionada en apartat previ).

VALORACIÓ DE LA VOLÈMIA:

Degut a la clara importància de la valoració de la volèmia en els pacients sèptics prèvia a la valoració de la disfunció miocàrdica, cal remarcar que, a part dels paràmetres de rutina (PVC, Variació de Pressió de Pols (VPP)), hem afegit també el valor de la vena cava inferior (VCI) i el seu índex de col.lapse de forma rutinària en els nostres exàmens ecocardiogràfics per tal d'assegurar una correcta volèmia i no interferir o artefactar els valors

obtinguts. Hem utilitzat la clàssica taula de correlació VCI/ Índex de col.lapse/ PVC:

Vena Cava Inferior	Índex de colapse	Presió AD (PVC)
Petita <1,5cm	Colapse	0-5
Normal 1,5-2,3cm	Disminució >50%	5-10
Normal	Disminució < 50%	10-15
Dilatada >2,3cm	Disminució <50%	15-20
>2,3 cm	Vena hepàtica dilatada	> 20



2- HIPÒTESI.

El nostre inter s al realitzar aquest estudi  s conèixer la incidència i el pronòstic dels pacients sèptics amb disfunció miocàrdica en la nostra Unitat de Medicina Intensiva. Especialment, però, volem analitzar nous paràmetres ecocardiogràfics, poc estudiats fins ara, per conèixer la sensibilitat i el seu valor pronòstic. Aquests serien concretament els paràmetres obtinguts mitjançant Doppler tissular.

3- OBJECTIUS.

Els objectius d'aquest estudi han estat analitzar una cohort de pacients crítics amb sèpsia greu o xoc sèptic i avaluar la presència, incidència i impacte en la morbimortalitat de la disfunció miocàrdica mitjançant la realització d'una ecocardiografia transtoràcica.

Els objectius enumerats són els següents:

- 1- Avaluar la incidència de disfunció miocàrdica sistòlica, diastòlica i de ventricle dret en pacients amb sèpsia greu/ xoc sèptic.
- 2- Avaluar l'impacte de la disfunció miocàrdica en la morbimortalitat dels pacients sèptics.
- 3- Valoració de nous paràmetres ecocardiogràfics com a marcadors de disfunció miocàrdica sistòlica de VE al marge de la clàssica FE.

4- MATERIAL I MÈTODES.

Hem realitzat un estudi prospectiu, observacional i consecutiu d'una cohort de pacients ingressats en la Unitat de Medicina Intensiva de l'Hospital Dr. Trueta de Girona amb sospita de sèpsia greu o xoc sèptic, tan provinents del Servei d'Urgències com d'altres serveis d'hospitalització.

4. 1. Població a estudi

Durant un període de 5 mesos (Novembre 2011- Març 2012) es varen recollir un total de 34 pacients ingressats a la UCI amb criteris clínics i analítics de sèpsia greu o xoc sèptic. L'Hospital Dr Josep Trueta és l'hospital de referència de la província de Girona i proporciona assistència a una població aproximada de 735.000 habitants . Es tracta d'un hospital de segon nivell i té 400 llits. La UCI de que disposa és una unitat polivalent que està equipada amb sistemes de monitoratge hemodinàmic, respiratori i renal.

4. 2. Criteris d'inclusió

Es van incloure tots aquells pacients majors de 18 anys amb criteris de sèpsia greu o xoc sèptic des de novembre de 2011 a març de 2012. No es van aplicar més criteris d'exclusió que la situació d'irreversibilitat en poques hores.

4. 3. Definicions

Bàsicament van ser inclosos tots aquells pacients que complien criteris de sèpsia greu o xoc sèptic segons les diferents societats de pacients crítics.

Conceptes bàsics ja coneguts:

- Síndrome de resposta inflamàtòria sistèmica (SIRS): Resposta inflamàtòria generalitzada a partir d'una agressió de tipus infecció, traumàtic o quirúrgic. Aquesta síndrome requereix la presència de 2 o més dels següents signes clínics:

- $T^a > 38^{\circ}\text{C}$ o $< 36^{\circ}\text{C}$
- $\text{FC} > 90 \text{ bpm}$
- $\text{FR} > 20 \text{ x'}$ o $\text{PaCO}_2 < 32 \text{ mmHg}$
- Recompte de glòbuls blancs $> 12000 \text{ cèls/mm}^3$, $< 4000 \text{ cèls/mm}^3$ o $> 10\%$ de formes immadures (bandes).

- Sèpsia: Resposta sistèmica a la infecció. Per tant, en la sèpsia, els signes clínics del SIRS estan presents junt amb l'evidència definitiva

d'infecció.

- Sèpsia greu: Sèpsia associada a disfunció orgànica, hipoperfusió o hipotensió. Les manifestacions d'hipoperfusió poden incloure acidosi làctica, oligúria o alteració aguda de l'estat mental.
- Xoc sèptic: Sèpsia greu amb hipotensió arterial a pesar de l'adequat aport de fluids. Aquest inclou trastorns de la perfusió com l'acidosi làctica, oligúria o alteració de l'estat mental. Habitualment els pacients en aquest context requereixen inotrops o vasopressors per a mantenir una tensió arterial i una perfusió adequades.

4. 4. Procediments inicials

De forma immediata a l'ingrés, els pacients van ser hemodinàmicament monitoritzats, segons la pràctica habitual del nostre Servei, a través de la col·locació d'un catèter venós central i d'un catèter arterial. En base als valors obtinguts, s'iniciaren mesures de ressuscitació establertes en la Surviving Sepsis Campaign ²⁴ que es basen en:

1. Ressuscitació inicial (*Bundles* 6 hores): Garantir la correcta ressuscitació amb abundant serumteràpia i guiant-nos a través dels paràmetres obtinguts amb la PVC, Clearance de lactat, valor de Saturació venosa Central d'oxigen, VPP obtinguda de la corva de pressió arterial i, a més, amb els valors obtinguts a través de la ecocardiografia transtoràcica ja mencionats per garantir una correcta volèmia del pacient (vena cava inferior).
2. Obtenció immediata de bateria de cultius.
3. Inici antibioteràpia precoç segons el protocol de la nostra unitat.
4. Identificar focus sèptic i control d'aquest.
5. Vassopressors: Iniciats i administrats per a mantenir TAM>65 mmHg. El vasopressor escollit pràcticament en tots els casos fou la noradrenalina.
6. Inòtrops: La dobutamina només es va administrar en aquells casos en que es diagnosticà disfunció miocàrdica, tan sigui a través de la col·locació de Swan Ganz com en els valors obtinguts a través de la ecocardiografia transtoràcica.
7. Corticoides: En cas de xoc refractari a mesures establertes.
8. Ventilació mecànica
9. Sedoanalgesia.
10. Control de la glicèmia.
11. Tècniques de hemodiafiltració contínua.
12. Administració de bicarbonat en cas d'acidosi amb pH<7,2.
13. Profilaxi TVP.
14. Profilaxi ulcus d'estrés.
15. Valorar canvi d'orientació terapèutica.

Aquestes mesures enumerades van ser aplicades de forma immediata i contínua amb el pas de les hores segons el protocol de Codi Sèpsia del nostre hospital i de forma conjunta i coordinada amb el Servei d'Urgències.

4. 5. Recollida de dades

Es va realitzar una recollida de dades dels pacients a l'ingrés, incloent l'edat, el gènere, etiologia de la sèpsia, gravetat del quadre (sèpsia greu/ xoc sèptic), escales de gravetat (APACHE II, SAPS II, SOFA), estada hospitalària, mortalitat UCI, mortalitat hospitalària i mortalitat als 28 dies. A més, en el moment de la exploració ecocardiogràfica, es reculliren els següents paràmetres hemodinàmics: FC, TA, PVC, Ritme ECG, Dosis d'amines i necessitat de Ventilació Mecànica.

4.6 Ecocardiografia transtoràcica

Hem realitzat una ecocardiografia inicial, a l'ingrés i reglada a tots els pacients inclosos, un cop assegurada la volèmia. Hem utilitzat l'ecògraf del que disposem al nostre Servei (*Phillips EnVisor C* ®). Hem fet una exploració completa amb tots els plans ecocardiogràfics incloent el paraesternal llarg, el curt, l'apical de 4 i 5 càmeres i el subcostal, mesurant inicialment:

- Diàmetre telediastòlic de ventricle esquerre per descartar dilatació.
- Gruix de septe i paret posterior de VE per descartar hipertròfia.
- Diàmetre d'aorta i ITVAO (obtenint Volum Sistòlic).
- També hem valorat la presència de valvulopaties així com la presència d'hipertensió pulmonar.

Pel que respecte a l'estudi en concret, cal enumerar les variables que hem recollit segons la metodologia explicada prèviament. Hem calculat:

- La FE en % segons la fórmula de *Simpson* en la gran majoria dels casos. En alguns, per mala finestra ecocardiogràfica, s'ha utilitzat la valoració en 2D. Totes les mesures han estat revisades per una experta ecocardiografista. Hem definit disfunció miocàrdica quan la FE és <45%.
- Doppler tissular mitral. S'ha donat principal importància a la detecció de la ona S, en relació amb la contractilitat del miocardi de VE. El punt de tall per al diagnòstic de disfunció miocàrdica per ona S ha estat <7,5 cm/seg.
- Fluxe mitral. S'han valorat els diferents patrons obtinguts, els valors de les ones E i A així com el TDE. Amb les dades obtingudes, s'han classificat en els diferents graus de disfunció diastòlica ja explicats (veure

apartat introducció).

- Ona E': Mitjançant Doppler tissular, hem aplicat punt de tall <10 cm/seg
- TAPSE: En mode M, s'ha aplicat la tècnica per tal de valorar la funció sistòlica del VD. Valor de tall per a disfunció de VD <1,5 cm
- Observació del VD en global: Mobilitat, tamany respecte el VE, moviment paradòjic del septe...
- Vena cava inferior: S'ha valorat el diàmetre i el grau de col.lapsibilitat d'aquesta en relació a la volèmia (pla subcostal estàndar).

En pacients amb fibril·lació auricular, les mesures ecocardiogràfiques es realitzaren almenys en 5 cicles cardíacs consecutius i s'obtingueren els promitjos corresponents.

Posteriorment vam realitzar un segon control ecocardiogràfic quan els pacients estaven hemodinàmicament estables (sense perfusió d'amines), recollint la mateixa base de dades.

4.7. Anàlisi estadístic

S'ha realitzat un anàlisi estadístic descriptiu de les variables demogràfiques i les escales de gravetat i de sèpsia de tot el grup de pacients inclosos en l'estudi. Hem realitzat diferents anàlisis comparatius entre els pacients supervivents i els no supervivents als 28 dies utilitzant el test de *Chi quadrat de Pearson* o el test exacte de *Fisher* per a variables qualitatives i la *t* de *Student* o la *U* de *Mann-Whitney* per a variables quantitatives, segons si la distribució fós paramètrica o no paramètrica, valorada prèviament amb la prova de *Kolmogorov-Smirnov*.

També es realitzaren corbes de supervivència representant la mortalitat als 28 dies, es construïren amb el mètode de *Kaplan-Meier* i es compararen amb el test de log rank de *Mantel-Haenszel*.

Es realitzà una estimació de la *odds ratio* (OR) amb els intervals de confiança del 95% dels factors predictius respecte a l'efecte mortalitat als 28 dies mitjançant regressió logística múltiple.

Es varen considerar per al model multivariant les variables amb $p < 0.3$ en l'anàlisi bivariant i les variables d'ajust com APACHE II per tal d'avaluar factors de risc independents de mortalitat.

Les proves es van considerar significatives amb valors de $p < 0,05$. S'avaluà el poder discriminatiu del model final mitjançant l'estimació de l'àrea sota la corba (AUC) de la corba ROC (*receiver operating characteristic*) a partir dels valors predictius de les variables per a tots els pacients analitzats. La calibració del model de regressió s'ha avaluat amb la R^2 de *Nagelkerke* i la bondat d'ajust amb la prova de *Hosmer i Lemeshow*.

Els càlculs estadístics s'han realitzat a partir d'una base de dades construïda en un full d'*Excel*®, depurada i finalment analitzada mitjançant el programa *Statistical Package for the Social Sciences* versió 12.0 (*SPSS*®, Chicago, IL).

4.8 Limitacions de l'estudi

La principal limitació de l'estudi és el tamany de la mostra estudiada.

5- RESULTATS

✓ DADES DEMOGRÀFIQUES

L'edat mitja dels nostres pacients fou de 63,62 +/- 14,30 anys. Un 61,8% dels pacients van ser homes i un 38,2% dones.

La gravetat calculada per les diferents escales va ser: APACHE II: 20,79 +/- 6,35, SAPS II 48,35 +/- 13,39 i SOFA de 7,38 +/- 3,23.

L'estada mitja a UCI fou de 13,15 +/- 16,67 dies i la hospitalària de 23,97 +/- 20,85 dies.

El 79,4% dels pacients es van classificar com a xoc sèptic i l'etiologia més freqüent fou l'abdominal amb un 47,1% dels casos, seguida de la respiratòria (en un 26,5%). El 85,3% dels pacients requeriren noradrenalina en el moment de l'exploració ecocardiogràfica i el 76,5% van precisar intubació i connexió a ventilació mecànica.

La mortalitat a la UCI fou del 35,3% i la hospitalària del 47,1%. Als 28 dies la mortalitat detectada fou del 41,2%.

✓ DADES HEMODINÀMIQUES

Abans de valorar els resultats ecocardiogràfics obtinguts, cal mencionar els paràmetres hemodinàmics dels nostres pacients en el moment de l'exploració, tan la inicial com la de control corresponent a estabilitat hemodinàmica i/o respiratòria. El més destacable és comprovar que en el moment de la primera exploració ecocardiogràfica, els nostres pacients presentaven una TAM>65 i que tan la PVC (entre 9 i 12) com la VPP (<13%) asseguraven una correcta volèmia. A més, hem afegit els valors analítics més utilitzats a la pràctica clínica per tal de confirmar la correcta ressuscitació realitzada, observant, tan en el cas del clearance de lactat com el de la saturació venosa central d'oxigen, que així va ser.

	1ª ECO (n:34)	2ª ECO (n:19)
FC (bpm)	98,56 +/- 20,77	89,47+/-13,95
TAM (mmHg)	81 +/- 9,14	87,79+/-14,37
PVC (cm H2O)	11,24 +/- 4,05	9,13+/-3,85
Fibrilació Auricular	14,7%	2,9%
Clearance Lactat	0,01 +/- 0,30	-
Clearance SatvcO2	- 0,02 +/- 0,10	-
Dosi de Noradrenalina (mcg/Kg/min)	0,63+/-0,05	0
Ventilació Mecànica	76,5%	5,2%

✓ DADES ECOCARDIOGRÀFIQUES

INCIDÈNCIA DE DISFUNCIÓ MIOCÀRDICA:

Realitzant un descriptiu de la disfunció miocàrdica avaluada per ecocardiografia transtoràcica, observem que en la nostra cohort de pacients sèptics, 8 pacients (23,5%) presentaren disfunció sistòlica de ventricle esquerre valorat per FE. Si valorem la mateixa disfunció sistòlica amb el Doppler tissular i la ona S, el nombre de pacients amb alteració d'aquesta és de 15 (50%).

En la ecocardiografia de control, observem que en cap pacient la FE fou <45%. Pel que fa a la ona S, però, vam detectar 5 pacients amb persistència de ona S disminuïda.

Pel que fa a la disfunció diastòlica del VE, podem afirmar que és més freqüent que la sistòlica i que en el cas de detectar-se per Doppler a través de la ona E' també és reversible, no així amb la detectada a través del fluxe mitral. Un total de 16 pacients (53%) presentaren E' disminuïda a l'ingrés, però en el control ecocardiogràfic tan sols la mantingueren baixa 6 pacients (33,3%).

Finalment, i per altra banda, la disfunció de ventricle dret es detectà en 3 pacients (9,7%): un 6% dels pacients presentaren dilatació de cavitats dretes, un 3,3% un TAPSE <1,5 i en un 2,9% dels pacients registrarem disquinèsia septal. Tots els casos detectats van resultar en èxitus pel que

no es van poder realitzar controls ecocardiogràfics posteriors. No trobarem significació estadística entre la mortalitat dels pacients amb disfunció de VD i els que no la presentaren.

Cal mencionar també que no vam detectar dilatació de ventricle esquerre en cap pacient, ni en la ecocardiografia d'ingrés ni en la de control.

	1ª ECO (n:34)	2ª ECO (n:19)
FE< 45%	23,5%	0%
ONA S <7,5	50%	27,8%
ONA E' <10	53%	33,3%
ALTER.FLUXE MITRAL	68%	83,3%
DISFUNCIOÓ VD	9,7%	0%
FE (%)	53 +/- 12%	60 +/- 6%
ONA S (cm/seg)	8,10 +/- 2,44	9,01 +/- 2,10
ONA E' (cm/seg)	10,96 +/- 4,60	10,93 +/- 2,77
TAPSE (cm)	2,02 +/- 0,4	2,23 +/- 0,37
DTDVE (cm)	3,8	3,9

IMPACTE EN LA MORBIMORTALITAT DE LA DISFUNCIOÓ MIOCÀRDICA

DISFUNCIOÓ SISTÒLICA

1- FRACCIÓ D'EJECCIÓ

	FE<45%	FE>45%	p
Mortalitat UCI	62,5%	26,9%	N/S
Mortalitat HOSP	62,5%	42,3%	N/S
Mortalitat 28 d	62,5%	34,6%	N/S
Estada UCI	13,13 +/- 11,50	13,15 +/- 18,16	N/S
Estada HOSP	17,25 +/- 12,27	26,04 +/- 22,64	N/S
APACHE II	24,5 +/- 7,21	19,65 +/- 22,64	N/S
SAPS II	49,5 +/- 16,86	48,0 +/- 12,52	N/S
SOFA	8,38 +/- 3,02	7,08 +/- 3,28	N/S
Clearance Lactat	-0,13 +/- 0,33	0,05 +/- 0,29	N/S
Clearance SatvcO2	-0,07 +/- 0,08	-0,01 +/- 0,11	N/S

Tot i que els pacients amb FE<45% presenten major percentatge de mortalitat (tan a UCI com a l'hospital, així com als 28 dies) que els pacients amb FE normal, cap dels valors comparats presenta significació

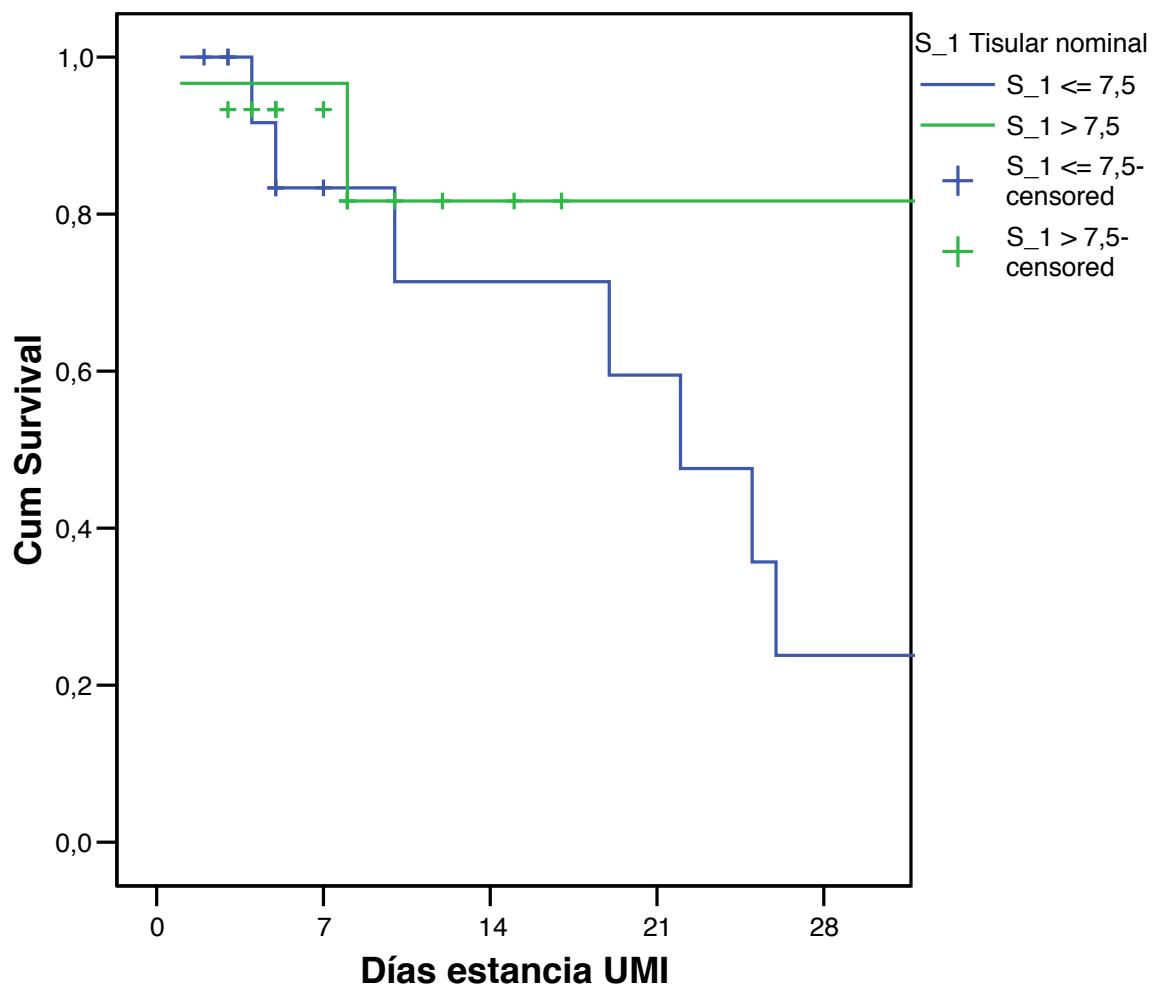
estadística. També sembla, al mateix temps, que les escales de gravetat mostren valors més elevats en pacients amb disfunció miocàrdica, però tampoc de forma estadísticament significativa. Finalment, tot i que el valor obtingut de Clearance de Lactat és lleugerament negatiu en els que tenen FE baixa, tampoc no hi ha diferències significatives al comparar-lo amb el grup amb FE correcta.

2- ONA S

	OnaS<7,5	Ona S>7,5	p
Mortalitat UCI	46,7%	13,3%	0,046
Mortalitat HOSP	60%	26,7%	N/S
Mortalitat 28 d	46,7%	26,7%	N/S
Estada UCI	15+/-15,25	12,8+/-20,17	N/S
Estada HOSP	21,33+/-14,59	30,47+/-26,25	N/S
APACHE II	22,33+/- 7,49	18,40+/- 4,74	N/S
SAPS II	49,20+/-15,79	44,07+/-9,20	N/S
SOFA	7,6+/-4,05	7+/-2,56	N/S
Clearance Lactat	-0,05+/-0,23	0,12+/-0,31	N/S
Clearance SatvcO2	-0,05+/-0,09	-0,02+/- 0,08	N/S

Existeixen diferències estadísticament significatives entre la mortalitat a UCI dels pacients amb ona S disminuïda i els d'ona S normal. La resta de dades presenta un patró similar a l'obtingut amb la FE.

GRÀFICA SUPERVIVÈNCIA/DIES ESTADA UCI



S'observa que, comparant els pacients amb ona $S < 7,5$ amb els que la tenen normal, existeix menys nombre de supervivents a mesura que passen més dies d'ingrés a UCI.

DISFUNCIÓ DIASTÒLICA

1- ONA E'

	ONA E'<10	ONA E'>10	p
Mortalitat UCI	37,5%	21,4%	N/S
Mortalitat HOSP	62,5%	21,4%	0,024
Mortalitat 28 d	50%	21,4%	N/S
Estada UCI	12,81+/-14,09	15,14+/-21,43	N/S
Estada HOSP	21,25+/-16,14	31,21+/-25,73	N/S
APACHE II	21,13+/-5,22	19,50+/-7,78	N/S
SAPS II	48,38+/-12,24	44,64+/-13,93	N/S
SOFA	7,75+/-3,35	6,79+/-3,37	N/S
Clearance Lactat	-0,04+/-0,30	0,13+/-0,23	N/S
Clearance SatvcO2	-0,03+/-0,09	-0,03+/-0,09	N/S

Analitzant la ona E' veiem major percentatge de mortalitat en els que la presenten inferior a 10 que els que considerem normals. Tot i així, només és estadísticament significatiu pel que es refereix a la mortalitat hospitalària.

La resta de dades són comparables amb les obtingudes amb la resta de paràmetres estudiats.

2- FLUXE MITRAL

	ALT DIAST	NO ALT DIAST	p
Mortalitat UCI	29,4%	37,5%	N/S
Mortalitat HOSP	47,1%	37,5%	N/S
Mortalitat 28 d	35,3%	37,5%	N/S
Estada UCI	17,71+/-22,37	9,13+/-7,12	N/S
Estada HOSP	26,06+/-25,50	25,75+/-12,53	N/S
APACHE II	20,82+/-7,62	18,88+/-5,66	N/S
SAPS II	50,35+/-13,96	37,13+/-9,43	N/S
SOFA	7,29+/-3,17	6,50+/-4,03	N/S
Clearance Lactat	-0,01+/-0,32	0,009+/-0,23	N/S
Clearance SatvcO2	-0,05+/-0,09	-0,03+/-0,09	N/S

Les troballes detectades amb l'alteració del fluxe mitral no presenten valor estadístic.

DISFUNCIÓ DE VENTRICLE DRET

Degut al poc nombre de pacients amb disfunció de ventricle dret que vam detectar no creiem necessari ni adient mostrar cap comparació estadística.

VALORACIÓ DE LA VOLÈMIA

S'ha mesurat i assegurat una correcta volèmia també a nivell ecocardiogràfic abans de valorar la funció miocàrdica a través de la VCI, realitzant-se l'exploració de funció miocàrdica quan la VCI col.lapsés almenys en un 50% del seu diàmetre (correspon doncs a PVC aproximada de 10-15).

- **GRÀFICA COMPARATIVA DE DADES DEMOGRÀFIQUES, HEMODINÀMIQUES I ECOCARDIOGRÀFIQUES ENTRE SUPERVIVENTS I NO SUPERVIVENTS.**

	NO SUPERVIVENTS	SUPERVIVENTS
Estança UCI	11,58+/-8,97	14+/-19,81
Estança HOSP	11,58+/-8,97	30,73+/-22,48
APACHE II	22,50+/-3,87	19,86+/-7,27
SAPS II	52,58+/-11,21	46,05+/-14,15
SOFA	8,08+/-3,60	7,0+/-3,02
CI Lactat	-0,16+/-0,34	0,10+/-0,24
CI SvcO2	0,006+/-0,14	-0,03+/-0,08
FC	108,17+/-21,88	93,32+/-18,58
TAM	78,67+/-9,91	82,27+/-8,65
PVC	10,33+/-2,87	11,76+/-4,58
Dosi NA	0,91+/-0,61	0,48+/-0,37
XS	44,4%	55,5%
FE (%)	51,9%+/-17	54,9%+/-8
Ona S	7,48+/-1,91	8,36+/-2,63
Ona E'	10,05+/-4,06	11,34+/-4,85

No hi ha diferències estadísticament significatives en cap dels valors comparats.

6- DISCUSSIÓ

DISFUNCIÓ SISTÒLICA DE VENTRICLE ESQUERRE/ DISFUNCIÓ DE VENTRICLE DRET:

FRACCIÓ D'EJECCIÓ/ VENTRICLE DRET

La idea en la que es basa el nostre estudi és la derivada de l'article de *Vieillard-Baron*²⁵ de l'any 2008 en que s'analitzà la freqüència d'hipoquinèsia miocàrdica en 67 pacients de UCI amb xoc sèptic i mitjançant ecocardiografia transesofàgica (ETE) (mesurant fracció d'ejecció o fracció d'escurçament). Es comprovà que un 60% dels pacients presentaven FE<45% i que la relació VD/VE era superior a 0,6 en un 24% dels casos (disfunció de VD). Aquestes troballes no s'associaven a pitjor pronòstic, posant en dubte la importància pràctica de tractar la hipoquinèsia global en el xoc sèptic amb inòtrops com la dobutamina. En aquest estudi, com en d'altres de similars, garantien prèviament una correcta volèmia valorant els canvis respiratoris de la vena cava superior (VCS). En tots els casos de disfunció s'observà en el control ecocardiogràfic posterior la seva reversibilitat.

En un estudi previ de l'any 2003 i del mateix grup d'investigadors francesos²⁶, arribaren a la conclusió de que la hipoquinèsia global del VE valorada per FE en % era una forma grollera de valoració de la funció sistòlica ja que està afectada tan per la pre com la post-càrrega. Trobaren una incidència del 35% d'índex cardíac inferior a 3, correlacionat mitjançant ecocardiografia transesofàgica amb una FE disminuïda (38+/- 17%) i un 32% de disfunció de VD (sumant la hipoquinèsia en si i la presència de cor pulmonale agut a través de disquinèsia septal i dilatació de VD). La conclusió principal d'aquest estudi té a veure amb la importància de garantir una correcta volèmia amb fluidoteràpia adequada (també ho valoraren a través de la VCS i ho defineixen com a correcta volèmia quan la VCS es col.lapsa almenys en un 60% amb els canvis respiratoris). L'estudi també conclou, a diferència del primer esmentat, que un estat d'hipoquinèsia severa (<35%) requereix la infusió d'un agent inotrop.

Per tant, de moment, podem concloure que la incidència de la disfunció miocàrdica tant de ventricle esquerre com de ventricle dret és molt variable en els estudis fets fins ara i que el pronòstic d'aquesta patologia no queda clara. *Parker et al* afirmava que els pacients amb disfunció miocàrdica tenien major mortalitat; *Vieillard-Baron et al* creuen que no influencia en el pronòstic.

En el nostre estudi, és clar que la disfunció miocàrdica sistòlica mesurada per FE no modifica el pronòstic dels pacients, no trobant diferències significatives entre els pacients amb FE baixa i normal, ni pel que fa a la mortalitat ni pel que fa a l'estada hospitalària. La incidència de disfunció sistòlica mesurada per FE en % és del 23,5%. Aquesta incidència és menor a la referenciada en molts articles, fet que podem justificar amb què en la majoria dels articles esmentats, la FE és valorada en diverses ocasions (més determinacions en diferents temps) i nosaltres només l'hem valorada en 2 ocasions (a l'ingrés i quan s'aturaren les amines). També podríem explicar aquest fet en que, per exemple, *Vieillard Baron* realitza un estudi ecocardiogràfic quan administra noradrenalina (la qual sembla desemmascarar la disfunció miocàrdica i la seva incidència augmenta). Creiem, de totes formes, però, que la FE no és un bon paràmetre de valoració de disfunció miocàrdica, com ja apunten els experts en la matèria.

Pel que fa a la disfunció de ventricle dret, els nostres resultats mostren una incidència d'un 9,7%, sense troballes estadísticament significatives pel que fa al seu impacte en la mortalitat o morbiditat, però per altra banda podem afirmar que els 3 pacients en els quals vam registrar aquesta disfunció aguda van resultar en èxits. Per tant, un argument més per ampliar el nombre de pacients i observar si amb major mostra de subjectes hi ha o no significació en el pronòstic d'aquests. Tots els estudis esmentats, valoren la disfunció de VD a través dels paràmetres clàssics de relació VD/VE, dilatació de VD o disquinèsia septal. Nosaltres hem sumat a aquests, la presència de TAPSE menor a 1,5 cm.

Un altre tema de debat en la literatura corresponent, tot i que no forma part dels objectius del nostre estudi, és si existeix o no una adaptació del ventricle esquerre en forma de dilatació d'aquest en resposta a la sèpsia. En estudis clàssics com el de *Parrillo*²⁷ o el de *Parker*¹, es parla de la existència d'una dilatació adaptativa al procés sèptic i un millor pronòstic dels pacients que la presentaven. Tot i així, en estudis una mica més recents, com els realitzats per *Jardin* i *Vieillard-Baron*^{28 29} l'any 1999 i 2001, refusen la idea de que això passi o de que sigui poc significativa, sense implicar cap influència en el seu pronòstic. En el primer, mitjançant ecocardiografia transtoràcica (ETT), observen que tot i que en els no supervivents el diàmetre del VE és lleugerament menor que en els vius, les mesures obtingudes en ambdós grups són dins de la normalitat (només un 14% dels supervivents mostraren lleu increment del diàmetre ventricular). La funció sistòlica del VE valorada per FE en % fou baixa en ambdós grups però resultà menor en el grup dels vius. Plantegen doncs la idoneïtat de la FE com a correcte paràmetre de valoració de disfunció sistòlica degut a la

seva dependència amb l'augment de postcàrrega. En els 2 grups però la ecocardiografia de control mostrà reversibilitat d'aquesta disfunció.

En l'estudi del 2001, a més, obtenen resultats amb una molt baixa incidència de FE disminuïda (a través de ETE), tan sols del 17,5% dels casos. I la disfunció de VD fou present en un 30% dels casos.

Un altre estudi relacionat amb la disfunció i adaptació del VE a la sèpsia, és el fet l'any 2007 per *Etchecopar-Chevreuril*³⁰, que conclou que tot i que la disfunció sistòlica (FE<50%) i diastòlica (definida per E'<8,5 i afirmant-la millor que el clàssic patró de fluxe mitral) són freqüents (46 i 20% respectivament), la dilatació del VE és poc freqüent (11%) si es realitza una correcta ressuscitació. La disfunció de VD s'observà en un 11% dels casos.

La gran majoria d'estudis realitzats fins ara avaluen la disfunció sistòlica del VE a través de FE en %.

Finalment, i sumant a l'estudi de la presència o no de dilatació ventricular en la sèpsia, *Bouhemad et al*³¹ afegiren els nivells de troponina elevats com a nova variable a valorar en aquest contexte. L'estudi, publicat l'any 2009, conclou que la dilatació aguda del VE (observada en el 30% dels pacients) només es veu quan el dany miocàrdic sèptic (troponina elevada) resulta en disfunció sistòlica aguda del VE. Quan l'augment de troponina (observat en el 38% dels casos de xoc sèptic que van sobreviure) no s'associa a disfunció sistòlica, no hi ha augment de diàmetres de VE.

En referència a aquestes troballes, i discutint ara en l'estudi que presentem, podem concloure que en la nostre cohort de pacients, no hem detectat cap pacient amb dilatació significativa de VE. Els nostres pacients presentaren una correcta volèmia (manifestada en els resultats com a PVC propera a 11, VCI sense col.lapse significatiu amb els canvis respiratoris, o bé a través de VPP (inferior a 13%)), pel que una inadequada reposició de volum no justifica la manca de dilatació en la nostra població.

Sí que és veritat que el nombre de pacients és baix i que això ens ha motivat a iniciar una ampliació d'aquest estudi afegint la troponina T ultrasensible i relacionar-la tant amb la disfunció sistòlica com amb la presència de dilatació. Pendent de resultats quan la mostra sigui major, de moment en la nostra població no observem adaptació ventricular en forma de dilatació de VE en el contexte de xoc sèptic.

ONA S

No hem trobat fins el moment actual cap estudi que valori la incidència i l'impacte en la morbmortalitat de la disfunció sistòlica del VE a través del Doppler tissular i l'ona S en el xoc sèptic. Aquest nou paràmetre ha estat avaluat principalment des de l'àrea de Cardiologia¹⁶, en què un punt de tall de 7,5 cm/seg mostra una sensibilitat del 79% i una especificitat del 88%

en la predicció de funció contràctil global alterada de VE (en events cardiològics).

La troballa més important del nostre estudi, a pesar de tractar-se d'una cohort de tan sols 34 pacients, és que la presència de ona S disminuïda en els pacients amb xoc sèptic presenten una major mortalitat a UCI que els que la tenen normal de forma estadísticament significativa. Cal remarcar que, tots els pacients que presentaven una FE baixa valorada per *Simpson* o "de visu", també tenien en la seva totalitat, una ona S inferior a 7,5. Això fa pensar que la ona S podria tractar-se d'una mesura de major sensibilitat per valorar la disfunció sistòlica i que detectaria més finament la disminució de la contractilitat global miocàrdica.

En l'article del *Journal of the American College of Cardiology* ja mencionat ¹⁶, *Cheuk-Man et al*, conclouen que en els pacients amb malaltia coronària amb ona S > 6 cm/seg després de l'administració de dobutamina s'associa a menor mortalitat i menys nombre d'infarts de miocardi. Queda doncs a l'aire, el paper sobre el pronòstic i l'impacte en la morbimortalitat si ens basem en la presència de disfunció miocàrdica sistòlica per ona S i la tractem amb dobutamina.

Pel que fa a la reversibilitat de la disfunció miocàrdica valorada per ona S, és veritat que un percentatge no despreciable de pacients (27,8%) presentaren en el segon control ecocardiogràfic una ona S baixa, fet que ens fa pensar que és possible que la ona S trigui més temps en millorar i plantejem la possibilitat de que hauríem de valorar amb major espai de temps un tercer control ecocardiogràfic i veure si aquesta ona S es normalitza.

Amb aquestes troballes, i després de fer un anàlisi bivariat, hem fet una regressió logística múltiple, trobant però, i possiblement lligat al baix nombre de pacients estudiats, només una certa tendència a la significació, sense trobar a la ona S com a factor de risc independent de mortalitat.

DISFUNCIO DIASTOLICA DEL VENTRICLE ESQUERRE

PATRO DE FLUXE MITRAL

En alguns estudis ^{28 32}, s'ha suggerit un augment de la compliança del VE en el contexte de xoc sèptic. Això explicaria perquè la disfunció sistòlica no s'associa a augment de pressions d'ompliment. Tot i així, en darrers estudis ³³ sembla trobar-se diferents alteracions de la relaxació del VE en pacients amb sèpsia i FE normal. L'impacte d'aquesta alteració en la ressuscitació amb fluidoteràpia no queda clara, per tant sembla clara la importància de valorar la disfunció diastòlica en pacients de UCI.

Hem valorat la presència de disfunció diastòlica mitjançant el patró de Doppler pulsat del fluxe mitral i hem observat una elevada freqüència

d'alteració diastòlica en els pacients amb xoc sèptic, però no hi ha cap relació estadísticament significativa entre la presència d'aquests patrons alterats i el seu impacte en el pronòstic dels pacients. De fet, en la ecocardiografia de control realitzada un cop superada la fase aguda de la sèpsia, veiem que la freqüència d'aquesta alteració diastòlica segueix sent molt freqüent i no és reversible, el que ens fa pensar que els paràmetres obtinguts del fluxe mitral no són un indicador fiable ni sensible, perdent exactitud i interès. Res més lluny de la realitat ja argumentada pels experts en el tema que consideren també el patró de fluxe mitral obtingut per Doppler pulsat com a valors artefactats i dependents de precàrrega. Per tant sembla clar que queda en desús la pràctica d'aquesta mesura, almenys en el context d'aquest estudi i valorada de forma aïllada.

ONA E'

Tot el contrari passa pel que es refereix a la ona E'. En l'estudi de *Vignon et al* de l'any 2007 ²¹, ja conclogueren que la ona E' en adquisició lateral és un bon índex de disfunció diastòlica no dependent de precàrrega.

També l'any 2007, *Sturgess et al* ²⁰, realitzaren un estudi en pacients de UCI, en que en un 67% dels casos la ona E' fou inferior a 9,6 cm/seg (punt de tall que utilitzaren). La mortalitat observada a UCI fou del 23%, la dels 28 dies del 31% i la hospitalària del 33%. No obtingueren diferències significatives entre els valors de E' obtinguts en els supervivents i els no supervivents. Arribaren a la conclusió de que, tot i que la E' no fou un predictor de mortalitat, una pitjor funció diastòlica a pesar d'un correcte tractament aplicat pot resultar ser un notable marcador de pronòstic desfavorable.

En el nostre estudi, els pacients amb ona E' disminuïda presenten major mortalitat hospitalària que els que la tenen normal, de forma estadísticament significativa. Això fa pensar de nou que les dades obtingudes a través del Doppler tissular són més sensibles que les obtingudes amb la resta de tècniques ecocardiogràfiques.

7- CONCLUSIONS

1. La troballa més important del nostre estudi, a pesar de tractar-se d'una cohort de tan sols 34 pacients, és que els pacients amb sèpsia greu i/o xoc sèptic que presenten disfunció miocàrdica avaluada per ecocardiografia transtoràcica a través de Doppler tissular (ona S disminuïda), tenen una major mortalitat a UCI que els pacients que tenen valors normals, de forma estadísticament significativa.
2. Els pacients amb disfunció diastòlica del VE avaluada per Doppler tissular (ona E' disminuïda) presenten major mortalitat hospitalària que els pacients amb xifres d'ona E' dins la normalitat, de forma també estadísticament significativa.
3. La disfunció miocàrdica sistòlica, avaluada clàssicament mitjançant la fracció d'ejecció, no s'associa, en la nostra sèrie de pacients, a una major morbmortalitat entre els pacients amb fracció d'ejecció disminuïda i fracció d'ejecció normal. En canvi, quan aquesta funció es mesura amb Doppler tissular (ona S) s'observa un comportament més específic i es relaciona la seva disminució amb major mortalitat a UCI.

8- REFERÈNCIES BIBLIOGRÀFIQUES:

-
- ¹ “Profound but reversible myocardial depression in patients with septic shock”. Parker et al. Ann Intern Med 1984; 100: 483-490.
 - ² “ Sepsis-related cardiogenic shock” Jardin et al. Crit Care Med 1990; 18: 1055-1060.
 - ³ “The cardiovascular pathophysiology of sepsis” Parrillo et al. Annu Rev Med 1989; 40:469-485.
 - ⁴ “ Clinical review: Myocardial depression in sepsis and septic shock” Court et al. Crit Care 2002; 6 (6): 500-508.
 - ⁵ “Evidence of myocardial hibernation in the septic heart” Levy et al. Crit Care Med 2005; Vol 33, N° 12, 2752-2756.
 - ⁶ “Myocardial hibernation: a delicate balance” Heusch et al. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2005; 288: H984-999.
 - ⁷ “Septic cardiomyopathy- A not yet discovered cardiomyopathy?” Muller-Werdan et al. Exp Clin Cardiol 2006; Vol 11, N° 3, 226-236.
 - ⁸ “Mechanisms of sepsis-induced cardiac dysfunction”. Rudiger et al. Crit Care Med 2007; Vol 35, N° 6, 1599-1608.
 - ⁹ “ Myocardial depression in sepsis” Fernandes et al. Shock 30 2008; Suppl 1: S14-S17.
 - ¹⁰ “ Cardiac dysfunction in severe sepsis and septic shock” Zanotti-Cavazzoni et al. Current Opinion in Critical Care 2009; 15:392-397.
 - ¹¹ “Septic cardiomyopathy” Vieillard-Baron. Annals of Intensive Care 2011; 1:6.
 - ¹² “ Myocardial Dysfunction in Sepsis: A large, unsolved puzzle” Fernandes et al. Crit Care Res Pract 2012; 2012: 896430.

-
- ¹³ "B-type natriuretic peptides for prediction and diagnosis of weaning failure from cardiac origin" Lluís Zapata et al. Intensive Care Med, 2010; DOI 10.1007/s00134-010-2101-4.
- ¹⁴ "Echocardiographic measurement of ventricular function" Slama and Maizel. Current Opinion Crit Care 2006; 12:241-248.
- ¹⁵ "Myocardial Doppler velocities as a marker of prognosis in the ICU" Poelaert et al. Critical Care 2007; 11:167.
- ¹⁶ "Tissue Doppler Imaging. A New Prognosticator for Cardiovascular Diseases" Cheuk-Man Yu. Journal of American College of Cardiology, 2007; Col 49, N° 19, 1903-1914.
- ¹⁷ "Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Ecocardiography". Nagueh et al. Journal of the American Society of Echocardiography 2009; Volume 22, N° 2, 107-133.
- ¹⁸ "Doppler Tissue Imaging: A Noninvasive Technique for Evaluation of Left Ventricular Relaxation and Estimation of Filling Pressures". Nagueh et al. JACC 1997; Vol 30, N° 6 1527-1533.
- ¹⁹ "New modalities in ecocardiography: tissue Doppler and strain rate imaging" Wouters et al. Current Opinion in Anaesthesiology 2005; 18:47-49.
- ²⁰ "Influence of Alterations in Loading on Mitral Annular Velocity by Tissue Doppler Ecocardiography and Its associated Ability to predict Filling Pressures". Jacques et al. Laboratory and Animal Investigations. Chest/ 126/6/ 2004; 1910-1918.
- ²¹ "Tissue Doppler in Critical illness: a retrospective cohort study". Sturgess et al. Critical Care 2007; 11:R97.
- ²² "Diagnosis of left ventricular diastolic dysfunction in the setting of acute changes in loading conditions" Vignon et al. Critical Care 2007; 11:R43.
- ²³ "Guidelines for the Echocardiographic Assessment of the Right Heart in Adults: A Report from the American Society of Echocardiography" Rudski et al. J Am Soc Echocardiogr 2010; 23:685-713.

²⁴ “Surviving Sepsis Campaign. International guidelines for management of severe sepsis and septic shock”. Dellinger R, Levy M et al. Intensive Care Med. 2008; 34: 17-60.

²⁵ “Actual incidence of global left ventricular hypokinesia in adult septic shock” Vieillard Baron et al. Crit Care Med 2008; Vol 36, N° 6.

²⁶ “ Hemodynamic instability in sepsis” Vieillard Baron et al. Am J Respir Crit Care Med 2003; Vol 168, 1270-1276.

²⁷ “ Pathogenic mechanism of septic shock” Parrillo J. N Eng J Med 1993; 238:1471-1477.

²⁸ “Persistent preload defect in severe sepsis despite fluid loading: a longitudinal ecocardiographic study in patients with septic shock” Jardin et al. Chest 1999; 116: 1354-1359.

²⁹ “Early preload adaptation in septic shock?” Vieillard Baron et al. Anesthesiology 2001; V 94, N° 3, 400-406.

³⁰ “Cardiac morphological and functional changes during early septic shock: a transesophageal ecocardiographic study”. Etchecopar-Chevreuril et al. Intensive Care Med 2008; 34: 250-256

³¹ “Acute left ventricular dilatation and shock-induced myocardial dysfunction”. Bouhemad et al. Crit Care Med 2009; Vol 37, N° 2, 441-447.

³² “On the role of left ventricular diastolic function in the critically ill patient” Saleh et al. Intensive Care Med 2011; DOI 10.1007/s00134-011-2448-1.

³³ “Isolated and reversible impairment of left ventricular relaxation in patients with septic shock”. Bouhemad et al. Crit Care Med 2008; 36:766-774.